

CORR. VS 5,643,899

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

1. ☐ 5/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009746019

WPI Acc No: 1994-025870/199403

XRAM Acc No: C94-011906

Treating disrupted epidermis or dysfunctional epidermal
barrier - comprises topically applying lipid compsn. contg. cholesterol,
aryl-ceramide, ceramide and essential and non-essential fatty acids

Patent Assignee: UNIV CALIFORNIA (REGC); CELLEGY PHARM INC (CELL-N)

Inventor: ELIAS P M; FEINGOLD K R; THORNFELDT C R; THORNFELDT C R

Number of Countries: 047 Number of Patents: 019

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9400127	A1	19940106	WO 93US5798	A	19930618	199403 B
AU 9346387	A	19940124	AU 9346387	A	19930618	199420
EP 644764	A1	19950329	EP 93916589	A	19930618	199517
			WO 93US5798	A	19930618	
TW 250434	A	19950701	TW 93106885	A	19930825	199536
JP 7507326	W	19950810	WO 93US5798	A	19930618	199540
			JP 94502453	A	19930618	
AU 670613	B	19960725	AU 9346387	A	19930618	199637
AU 9660622	A	19960912	AU 9346387	A	19930618	199644
			AU 9660622	A	19960719	
AU 9660623	A	19960912	AU 9346387	A	19930618	199644
			AU 9660623	A	19960719	
US 5643899	A	19970701	US 92901052	A	19920619	199732
			US 92952934	A	19920929	
			US 92953603	A	19920929	
			WO 93US5798	A	19930618	
			US 95347363	A	19950227	
AU 679413	B	19970626	AU 9346387	A	19930618	199734
			AU 9660623	A	19960719	
AU 680169	B	19970717	AU 9346387	A	19930618	199739
			AU 9660622	A	19960719	
JP 2686365	B2	19971208	WO 93US5798	A	19930618	199803
			JP 94502453	A	19930618	
BR 9306564	A	19990112	BR 936564	A	19930618	199908
			WO 93US5798	A	19930618	
CA 2137001	C	19990504	CA 2137001	A	19930618	199936
			WO 93US5798	A	19930618	
EP 644764	B1	20000517	EP 93916589	A	19930618	200028
			WO 93US5798	A	19930618	
ES 2145052	T3	20000701	EP 93916589	A	19930618	200036
DE 69328682	E	20000621	DE 628682	A	19930618	200037
			EP 93916589	A	19930618	
			WO 93US5798	A	19930618	
KR 179393	B1	19990320	WO 93US5798	A	19930618	200043
			KR 94704646	A	19941219	
MX 199860	B	20001128	MX 935138	A	19930825	200215

Priority Applications (No Type Date): US 92953603 A 19920929; US 92901052 A 19920619; US 92952934 A 19920929; US 95347363 A 19950227

Cited Patents: 10Jnl.Ref: EP 278505; EP 556957; EP 97059; ES 2013792; GB 2178312; JP 61260008; WO 8600015; WO 9001323

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
WO 9400127	A1	E	34	A61K-031/575	
Designated States (National): AT AU BB BG BR BY CA CH CZ DE DK ES FI GB HU JP KP KR KZ LK LU MG MN MW NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SK UA US VN					
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL OA PT SE					
AU 9346387	A			A61K-031/575	Based on patent WO 9400127
EP 644764	A1	E			Based on patent WO 9400127
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
TW 250434	A			A61K-031/16	
JP 7507326	W		13	A61K-031/715	Based on patent WO 9400127
AU 670613	B			A61K-031/575	Previous Publ. patent AU 9346387 Based on patent WO 9400127
AU 9660622	A			A61K-007/48	Div ex application AU 9346387
AU 9660623	A			A61K-007/48	Div ex application AU 9346387
US 5643899	A		13	A61K-031/59	CIP of application US 92901052 CIP of application US 92952934 CIP of application US 92953603 Based on patent WO 9400127
AU 679413	B			A61K-007/48	Div ex application AU 9346387 Previous Publ. patent AU 9660623
AU 680169	B			A61K-007/48	Div ex application AU 9346387 Previous Publ. patent AU 9660622
JP 2686365	B2		14	A61K-031/715	Previous Publ. patent JP 7507326 Based on patent WO 9400127
BR 9306564	A			A61K-031/575	Based on patent WO 9400127
CA 2137001	C E			A61K-031/70	Based on patent WO 9400127
EP 644764	B1	E		A61K-031/575	Based on patent WO 9400127
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
ES 2145052	T3			A61K-031/575	Based on patent EP 644764
DE 69328682	E			A61K-031/575	Based on patent EP 644764 Based on patent WO 9400127
KR 179393	B1			A61K-031/575	
MX 199860	B			A61K-007/48	

Abstract (Basic): WO 9400127 A

Treating the epidermis of a terrestrial mammal suffering from a condition characterised by a perturbed epidermal barrier function, comprises topically applying a compsn. comprising the lipids: (a) cholesterol, and (b) an acylceramide or a glycoceramide. The mole ratio of (a):(b) is 0.25:5:1.

(B) Also claimed is a method as above wherein the lipids comprise (a), (b) and (c) an essential fatty acid, and/or (d) a nonessential fatty acid of 12-20C. The mole ratio of (a):(b):(c):(d) is (2-5):(1-3):(1-3):(1.5-3.5).

USE/ADVANTAGE - The method can be used in the treatment of mammalian skin, including humans, domestic pets, livestock and other farm animals. The lipid compsn. will correct a defective epidermal barrier in a skin or mucous membrane disease or condition and will fortify the barrier to prevent its disruption due to environmental insults. The compsn. ameliorates epidermal hyperproliferation and diminished inflammation resulting in significant prolonged or complete remission and prevents recurrence of the cutaneous lesions of papulosquamous and eczematous diseases. The lipid compsn. can be used to treat premature infants under 33 weeks gestational age; atopic and seborrheic dermatitis and other genetically predisposed dermatitides; eczematous dermatitis; ulcers or erosions due to cutaneous trauma including chemical or thermal burns or vascular compromise of ischaemia including venous, arterial, embolic or diabetic ulcers; ichthyoses; epidermolysisbullosa; psoriasis, etc. The compsn. also acts as a moisturizing agent.

Dwg. 0/0

Title Terms: TREAT; DISRUPT; EPIDERMIS; EPIDERMIS; BARRIER; COMPRISE;

TOPICAL; APPLY; LIPID; COMPOSITION; CONTAIN; CHOLESTEROL; ARYL; CERAMIDE;
CERAMIDE; ESSENTIAL; NON; ESSENTIAL; FATTY; ACID
Derwent Class: B01; B05; C03; D21
International Patent Class (Main): A61K-007/48; A61K-031/16; A61K-031/575;
A61K-031/59; A61K-031/70; A61K-031/715
International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-007/40;
A61K-031/20; A61K-031/23; A61K-031/557; A61K-031/575; A61K-031-20;
A61K-031-23; A61K-031-16; A61K-031/70; A61K-031-575
File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	<input type="checkbox"/> Display Selected	Format
					Free <input type="checkbox"/>

© 2005 Dialog, a Thomson business

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-507326

第3部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)8月10日

(51)Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/715	A B E		
7/00	E	9051-4C	
7/40		7252-4C	
7/48		9051-4C	
		8314-4C	
		A 6 1 K 37/ 20	A B E
	審査請求 有	予備審査請求 有	(全 13 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-502453
 (86)(22)出願日 平成5年(1993)6月18日
 (85)翻訳文提出日 平成6年(1994)12月19日
 (86)国際出願番号 P C T / U S 9 3 / 0 5 7 9 8
 (87)国際公開番号 W O 9 4 / 0 0 1 2 7
 (87)国際公開日 平成6年(1994)1月6日
 (31)優先権主張番号 9 0 1 , 0 5 2
 (32)優先日 1992年6月19日
 (33)優先権主張国 米国 (U S)
 (31)優先権主張番号 9 5 2 , 9 3 4
 (32)優先日 1992年9月29日
 (33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国 94612 カリフォルニア
 州 オークランド トウェンティーセカン
 ド フロア レイクサイド ドライブ
 300
 (72)発明者 エリアス、ピーター エム.
 アメリカ合衆国 94965 カリフォルニア
 州 ミュール ビーチ スター ルート
 ボックス 601
 (74)代理人 弁理士 中島 淳 (外5名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 表皮保湿およびバリア機能の修復のための脂質

(57)【要約】

破壊されたもしくは異常機能の表皮バリアを有する皮膚および粘膜の障害がある種の主要な三種の表皮脂質種またはそれらの構造的に類似の前駆体、異性体または同族体の特定の範囲の割合からなる調合物の局所適用によって治療ないしは予防する。本発明は下記の脂質種、すなわちコレステロール、アシルセラミド、セラミドおよび必須および非必須脂肪酸の二つ又はそれ以上の成分の独特な組合せ体を利用する。これらの組合せ体は保湿剤としておよびバリア機能の修復のための薬剤として有効である。これらの構造体は保湿剤およびバリア機能の修復のための薬剤のいずれとしても有効である。これらの組成物のうちのいくつかはワセリンおよびグリセリンなどのような公知の保湿剤を添加することによって更に改良される。

特表平7-507326 (2)

請求の範囲

1. 攪乱された表皮のバリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して:

- (a) コレステロールおよび
- (b) アシルセラミド

の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、脂質(a)の脂質(b)に対するモル比を約0.25:1ないし約5:1とすることを特徴とする方法。

2. 前記モル比が約1.5:1ないし約3.5:1であり、前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基である請求項1記載の方法。

3. 前記モル比が約2:1であり、前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基である請求項1記載の方法。

4. 攪乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して:

- (a) コレステロール、
- (b) アシルセラミド、

(c) 12ないし20の炭素原子を鎖中に有する少なくとも一つの脂肪酸の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、脂質(a):(b):(c)のモル比を(0.25-5):(1-3):(1.5-3.5)である前記方法。

5. 前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基でありそして脂質(c)は16ないし18の炭素原子を含む脂肪酸である請求項4記載の方法。

12. 前記必須脂肪酸がリノール酸であり前記非必須脂肪酸がステアリン酸であり、そして脂質(a):(b):(c):(d)のモル比が3:1:1:1である請求項9記載の方法。

13. 攪乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して:

- (a) コレステロール、および
- (b) グリコセラミド

の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用し、脂質(a)の脂質(b)に対するモル比を約0.25:1から約5:1とすることを特徴とする方法。

14. 脂質(b)がグリコシルセラミドおよびガラクトセラミドからなる群より選ばれている構成成分である請求項13記載の方法。

15. 攪乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置する方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して:

- (a) コレステロール、
- (b) グリコセラミド、

(c) 12-20の炭素原子を鎖中に有する少なくとも一つの脂肪酸の脂質を含む、治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、(a):(b):(c)のモル比を(0.25-5):(1-3):(1.5-3.5)とすることを特徴とする方法。

16. 脂質(b)がグリコシルセラミドおよびガラクトセラミドからなる群より選ばれている構成成分である請求項15記載の方法。

17. 攪乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置する方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して、グ

6. 前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり;脂質(c)がパルミチン酸でありそして脂質のモル比(a):(b):(c)が(1.5-2):1:3である請求項4記載の方法。

7. 前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり;脂質(c)がパルミチン酸でありそして脂質のモル比(a):(b):(c)が4:1:2.5である請求項4記載の方法。

8. 前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり;脂質(c)がステアリン酸でありそして脂質のモル比(a):(b):(c)が2:1:3である請求項4記載の方法。

9. 攪乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して:

- (a) コレステロール、
- (b) セラミド、
- (c) 必須脂肪酸および

(d) 12ないし20の炭素原子を鎖中に有する非必須脂肪酸は脂質からなる治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施すことを含み、脂質(a):(b):(c):(d)のモル比を(2-5):(1-3):(1-3):(1.5-3.5)とすることを特徴とする方法。

10. 前記必須脂肪酸がリノール酸でありそして前記非必須脂肪酸がパルミチン酸およびステアリン酸からなる群より選ばれた成分である請求項9記載の方法。

11. 前記必須脂肪酸がリノレン酸であり、そして前記非必須脂肪酸がパルミチン酸およびステアリン酸からなる群より選ばれた構成成分であり、そして脂質(a):(b):(c):(d)のモル比が3:1:1:1、2:1:1:1、2:2:1:1、1:1:1:2および1:1:1:3からなる群より選ばれた請求項9記載の方法。

リコセラミドとアシルグリコセラミドからなる群より選ばれ、グリコ部分がトレハロースである治療的に有効量の構成成分を外的に施用することを特徴とする方法。

18. 前記薬剤組成物がさらにベトログラクタン、グリセリンおよびワセリンとグリセリンとの混合物からなる群より選ばれた成分を含む請求項1、4、9、13、15または17項記載の方法。

19. 前記脂質類が全体として約0.1ないし約60重量%の前記薬剤組成物を含む残部が薬理学的に許容し得る担体である請求項1、4、9、13、15または17項に記載の方法。

20. 前記脂質類が全体として約1ないし約20重量%の前記薬剤組成物を含む残部が薬理学的に許容し得る担体である請求項1、4、9、13、15または17項に記載の方法。

明細書
表皮保湿およびバリア機能の修復のための脂質

本発明は皮膚に対して施用される外用調合物の分野に関する。このような調合物の投与によって求められる種々の効果の中には軟化および水和ならびに表皮バリア機能の修復がある。本発明は特に脂質および脂質調合物の施用ならびに表皮の異常増殖およびバリア (Barrier) 機能の破壊を示す皮膚または粘膜の疾患あるいは皮膚を示している対象の治療に関する。

発明の背景

皮膚は身体の最大の器官であり、哺乳類の組織を周囲の水および乾燥環境から保護する。環境への過剰な湿気的水分の損失に対するバリアの維持は全ての陸生動物の生存にとって重要である。哺乳類ではこのバリアは概念的に角質層として知られている無血管の角質化した最外層によって形成されている。粘膜および角質層の最厚層は高濃度のグリコスフィン脂質を含み、これらは角質顆粒が外側の成熟により無核になるにつれて次第に代謝されてセラミドになる。皮膚や粘膜の種々の疾患や状態において表皮バリアの局所的または全体的な変態が生じる。これらの変態は皮膚の病変部の形態に大きくかかわるだけでなく、たとえば乾癬におけるケープナ (Koepner) 現象などのようなある種の皮膚疾患を引き起す。通常の保湿剤および軟化剤はバリアや機能の破壊を生じる。

角質層脂質の細胞間二重層が機能バリアの重要な構成成分であることが一般に認められている。表皮脂質は極性および無極性種の混合物からなる。三種類の主要な脂質は炭素基準でセラミド (40%)、コレステロール (20-25%) および遊離脂肪酸 (20-25%) である。後者の群には必須脂肪酸、リノール酸および別の非必須脂肪酸が含まれる。さらにヒトの表皮にはその分子構造としてアミド結合によって骨格に結合された炭素原子数30の α -オキシ酸残基を有し、この残基自体はリノレン酸で ω -エステル化されている独特なアシルスフィンゴ脂質を含む。スフィンゴイト骨格が含まれている。

表皮バリアの健全性に対する三種の主要な表皮脂質の重要性は急激なおよび緩慢なバリア破壊の後でそれらの合成が増大することによって示される。それらの夫々の分泌酵素の抑制によってこれら三種の主要な表皮脂質のいずれか一つのものの濃度が低下し、それによってバリア機能の修復に大きな遅れが生ずる。

コレステロール合成のインヒビターであるロバスタチンは正常な表皮に施されるとバリアの欠陥を生じる。ロバスタチンの施用後、コレステロールの合成は迅速に正常化するが、脂肪酸の合成は上昇し続ける。これは脂肪酸：コレステロール比の乱れが変態されたバリア機能の原因であることを示唆している。

理論的には夫々の脂質を個々にまたは他の脂質との二成分系として施用することにより損傷した皮膚に対して施す際にバリアの修復が促進されるはずであることが示されるか、これは実際には起こらない。たとえば必須脂肪酸であるリノール酸の欠乏によって生じるバリア不全に到っているマウスにおいては、リノール酸だけを局所的に施用すると全身的な欠乏状態が改善されるまでにバリア機能の変質がさらに悪化する。

以下は破壊されたもしくは機能の変質を起こした表皮機能に関連しもしくはそれらを生じさせる場合および皮膚の状態である。

(1) 懷胎期間が33週以内の未熟児の罹病率および死亡率の重要な原因は液体および電解質の異常、異常低体温、および皮膚門である皮膚の感染である。成熟したバリア機能の発達に適切な量のこれらの三種の主要な脂質が適切な割合で蓄積することと一致する。

(2) 体の広範な領域にわたる分画のはっきりしない鱗片状の痒疹または痒疹を伴う斑を特徴とする一群の炎症性で異常増殖性の皮膚疾患である過敏性湿疹。二つの最も一般的なタイプはアトピー性および脂漏性の皮膚炎である。両者ともに遺伝的な素因がありそして臨床的には対象とならない皮膚においてさえも角質層脂質およびバリア機能の異常を示す。その他の主な湿疹性の皮膚炎は溶剤、薬品、洗剤、熱水、低湿度、紫外線またはX線の照射による環境的なもしくは職業的な傷害から生じる。これらの疾患にはアレルギー性のまたは刺激性との接触性によ

これら各脂質は角質層の恒常性にとって重要であるが、特にセラミドはそれらが大きな比重を占めることおよび構造的な特性のために重要である。セラミドの保湿性は知られている。花王株式会社の特許公開公報 (特開昭65-24391号) には炭素原子鎖長が10-26のスフィンゴイド基質および一つまたは以上のその他の角質脂質からなる牛のセラミドを含む調合物が開示されている。この調合物の目的は保水性を増大させかつ肌あれを改善すること (保湿) にある。

脂質の保湿成分としての大きな効力にもかかわらず、保湿性についての花王の開示において示されたセラミドおよび脂質の組合せ体を含む個々の脂質の多くのものは損傷した皮膚に施用した場合、実際にはバリアの修復を容易にするよりもこれを妨げることが研究によって実証された。したがって、この種の調合物は表皮脂質を施用した際に急性もしくは慢性的に損傷されている表皮バリアが、正常な皮膚または単に乾燥したあれた皮膚とは異なった反応を示すために皮膚および粘膜の疾患の病変部を悪化させることになる。

バリア修復を行う物質は全て保湿剤として有効であるがその逆は正しくない。たとえば、皮膚の軟化およびあるいは角質層の異常な剥離の憂われているが、これらの状態は角質層バリアの機能とは関連していないことが多い。たとえば、アトピー性皮膚炎にかかっている患者の皮膚は浸透性的な水分損失によって測定した場合バリア機能が不全であるが、軟化が肉眼視されることはない。

保湿剤は角質層の水分を増大させる物質として定義される。皮膚の導電率測定は最も正確な水分分析法である。皮膚導電率が高く測定されることは含水分が高いことを示す。高い含水分は保湿度が高いことを示すがこれは良好なバリア機能を示すものではない。たとえば、粘膜は極めて高い含水分によって潤滑であるがバリア機能に乏しい低い。また角質層の厚さもバリア機能とは関連しない。正常な外観の掌と足裏は極めて厚い角質層と高い含水分を有するがバリア機能には比較的乏しい。

すべての保湿剤は肉眼で見える軟化および肌あれを一時的には減少させるがそれらは通常角質層のバリアの健全さをほとんどまたは全く改善しない。

る皮膚炎、クラケレ (craquelée) 湿疹、光アレルギー性、植物毒性または植物光線による皮膚炎、放射および損傷による皮膚炎がある。クラケレ湿疹は表皮バリアの完全な破壊が生じ、そして炎症および異常増殖を生じようとする苛酷な状態に到った脱水または乾燥した皮膚として始まる。湿疹性皮膚炎の主な治療としては抗生物質を含むかもしれない外用糖皮质激素および全身的抗ヒスタミン剤がある。悪いことに、皮膚は病変部が明らかに臨床的に消失した後、数ヶ月間に渡って過度に過敏な状態となっており、極めて僅かな環境的な傷害によって病変部に迅速な反動が生じる。従って、臨床的に関連のないまたは関連する皮膚のバリアを正常化して疾病の悪化を防止しおよび/または疾病の度合を制約するような効果的な治療法に対する必要が大きい。

(3) 潰瘍および開創は皮膚または粘膜の外傷あるいは損傷によって生じる。これらの傷害には化学的または熱的火傷および静脈または動脈の血栓症のような血管の損傷または糖尿病性の損傷が含まれる。これらの病変部は疼痛を与えるのみならず病原菌の侵入口となる。現在の治療は主として抗生物質、被覆包帯および血管圧迫包帯などからなる。

(4) 魚鱗病は異常なバリア機能および表皮の異常増殖を伴うかもしくはは伴わない異常な表皮の角質化の障害を特徴とする一群の不治の奇形の通常ないしは稀な遺伝性疾患である。これらの疾患に対する措置はリチノイドの全身的投与および外用ならびに α -オキシ酸およびサリシル酸の外用である。これらの治療法は著しい局所的な障害を生じることがあり、そしてリチノイドの全身的投与およびサリシル酸の外用は大きな全身的な毒性をもたらす恐れがある。

(5) 表皮水疱症は表皮/皮膚機械力の欠陥または欠陥から生じる一群の稀な遺伝性疾患である。正常な皮膚への日常の行為による皮膚外傷は表皮の完全なまたは部分的な損失を生じて水疱、ただれおよび潰瘍を生じさせる。一つの形式についての唯一の治療法はディフェニルヒダントインおよび/またはリチノイドの全身投与である。いずれの治療法も持続的に用いることによって極めて多くの重大な全身的副作用を生じる。

(6) 乾癬は外傷を受けた体の部分特に肘、肘、手、足および頭皮に最もしばしば局在する鋭く分画された鱗片状の斑点を特徴とする著しく異常な増殖を示す炎症性の丘疹鱗片状の皮膚病である。現在とり得るほとんどすべての局所的および全身

的治療は著しい全体的なおよび/または皮膚の毒性を生じることがある。さらにこれらの処置はそれらを中止すると疾患が通常迅速に反動する。これらの措置はいずれもバリアを修復せずまたあるものによってはそれを実際に悪化させる。現在のところの治療薬としてはレチノイド、コルチコステロイド、スルホン、抗悪性腫瘍剤、アントラリン、タール、プソラレンおよび紫外線AまたはBがある。最近、接覆テープを10週間の期間にわたって毎週貼付することによって処置した病変部の50%において持続的な寛解の得られたことが報告されている。この治療方法によれば表皮バリア機能がある程度まで人工的に修復させることができる。

(7) 肉内性劣化および劣化(皮膚日射病)の皮膚変化は肉内性劣化を組合わさった環境的損傷によって起こり、萎縮、脆弱化、非弾性化、細胞凝集力の低下、異常増殖およびバリアの損傷後の修復のおくれなどを生じる。角質層脂質はコレステロールの相対的な増大をとまうすセラミドおよび無極性脂質種の欠損を示す。現在の処置法はレチノイドまたはα-オキシ酸の外用であるが、これらはいずれも特に年配者において掻痒を引き起こす。

(8) 機能的なまたは運動(ときおりレクリエーション的に行われる運動であっても)による行為についての制約的要因としては、機械的な剪断応力による皮膚の厚さによる水ぶくれがある。布を重ねたり、または合成フィルムをあてたりすることによる防止方法が現在唯一利用できる幾分有用な治療である。

(9) 特に若年者および年配者におけるコルチコステロイドの外用についての大きな制約的要因は、感染の原因となり治療速度を低下させる皮膚萎縮である。レチノイドおよびα-オキシ酸の外用が幾分この萎縮を好転させるがこれらの薬剤の刺激性は著しく増大する。

(10) 皮膚の刺激性またはバリアの損傷のためにその使用が妨げられ、もしくは損なわれる多くの公知のあるいは可能性のある治療化合物がある。本発明の脂質類が含有されたこれらの化合物からなる調合物は医師にとって利用可能な手段を拡大することになる。

表皮バリアの健全性は表皮DNA合成を規制する主要な因子であることが知られている。また正常な表皮バリアの維持が表皮の異常増殖を抑止することも知ら

れている。したがって本発明の発見は丘疹鱗状および湿疹状の疾患をその顕著な例とする異常増殖皮膚疾患に対する処置をもたらす。

発明の概要

三種の主要なクラスの表皮皮膚から選択された脂質およびそれらの構造的に類似した前駆体、異性体または同族体の種々の組合せ体を含む調合物によって皮膚または粘膜の疾患あるいは状態における欠陥のある表皮バリアが修正され、バリアを強化して環境的な傷害によるその破壊を防止すること、そしてある種の脂質それ自体は表皮の軟化および水化のための保湿剤として一般に有用ではあるがそれらは偶々に施用した場合に表皮バリアを破壊する傾向のあることが発見された。これに対して本発明の範囲内における組合せ体を用いればこのような不具合を生じることはなく、バリア機能についてかたよりのない効果を生じそしてある場合にはバリア機能を改善またはその修復速度を向上させる。

本発明の新規な脂質調合物はまたその他の公知の治療剤の治療作用を改善する。このような治療剤としては消炎剤、抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮静剤、天然および合成ビタミン類、カルボン酸およびそれらの同族体ならびにアルテミニンおよびその同族体が挙げられる。

本発明の組成物はそれらの表皮バリア機能に対する作用により、表皮の異常増殖を改善しかつ炎症を軽減させる。これによって丘疹鱗状および湿疹状の疾患の病変部についての著しく持続するもしくは完全な寛解が得られ、そしてそれらの再発が防止される。

発明の詳細な説明および好ましい具体例

本発明の好ましい結果を以下の脂質の組合せ体によって示す。

A コレステロールとアシルセラミドとを0.25:1ないし5.0:1(コレステロール:アシルセラミド)の範囲のモル比で組合せた二成分組合せ体。好ましい割合は1.5:1ないし3.5:1の範囲内にある。特に好ましい比は2:1である。

B コレステロール、アシルセラミドおよび炭素原子鎖長12~20、好ましく

は炭素原子鎖長16~18の一つまたはそれ以上の脂肪酸の三成分組合せ体。パルミチン酸およびステアリン酸が特に好ましくそしてステアリン酸が最も好ましい。コレステロール:アシルセラミド:脂肪酸についての好ましいモル比は(0.25-5):(1-3):(1.5-3.5)である。より好ましいものはパルミチン酸を脂肪酸として(1.5-2):1:3、パルミチン酸を脂肪酸として4:1:2.5およびステアリン酸を脂肪酸として2:1:3とするものである。

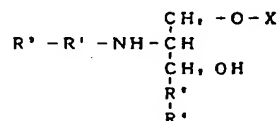
C コレステロール、セラミド、必須脂肪酸および12~20の炭素鎖長を有する非必須脂肪酸または混合(bulk)脂肪酸の4成分組合せ体。好ましい必須脂肪酸はリノール酸でありそして好ましい非必須脂肪酸は炭素原子鎖長が16~18のものとしてパルミチン酸およびステアリン酸が最も好ましい。好ましいモル比の範囲は(2-5):(1-3):(1-3):(1.5-3.5)である。好ましい比は特に前記好ましい脂肪酸について3:1:1:1、2:1:1:1、2:2:1:1、1:1:1:2および1:1:1:3である。最も好ましい比はリノレン酸を必須脂肪酸とし、かつステアリン酸を非必須脂肪酸とする3:1:1:1である。

D アセチルアミドがグリコセラミドによって置換されている組合せ体AまたはB。好ましいグリコセラミドはグリコシルセラミドおよびガラクトセラミドである。("ガラクトセラミド"としても知られている)。

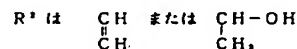
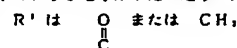
E フセリン、グリセリンまたはその双方を添加した組合せ体A、B、CまたはD。

F グリコ部分としてトレハロースを有するグリコセラミドまたはアシルグリコセラミド。

セラミド、アシルセラミドまたはグリコシルセラミドと称される化合物は"スフィンゴイド"化合物またはスフィンゴ脂質と称せられるクラスの化合物の構成員である。これらはスフィンゴシンまたはこれに近似した構造の骨格を有し、これに対して脂肪酸またはω-エステル化脂肪酸がスフィンゴシン骨格のアミノ基のところでアミド結合を介して結合されている化合物であり、そしてグリコシルセラミドの場合は、それらに対して糖部分がスフィンゴシン骨格の末端ヒドロキシル基にグリコシド結合を介して結合されている化合物である。スフィンゴイド化合物の一般式は下記の通りである。

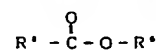


前記式中における記号は下記の通りに定義される:



R' は以下のいずれか一つ:

- (i) C₁₂-C₂₂アルキル
- (ii) α-オキシ-C₁₂-C₂₂アルキル
- (iii) ω-オキシ-C₁₂-C₂₂アルキル
- (iv) α, ω-ジオキシ-C₁₂-C₂₂アルキル
- (v) 以下の式によって定義されるアルカノイル



式中、R' は二価のC₁₂-C₂₂アルキルまたは二価のα-オキシ-C₁₂-C₂₂アルキル、R'' は一価のC₁₂-C₂₂アルキル、好ましくはC₁₂-C₂₂、または一価のα-オキシ-C₁₂-C₂₂アルキル、これも好ましくはC₁₂-C₂₂。

R''' はC₁₂-C₂₂アルキル、

X はH、単環類または寡糖類である。

前記の用語は下記の通りこの式の特定のサブクラスに適用される。

R^1 が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ であり、 R^2 が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ のいずれか

であり、 R^3 がアルキル或いは α -オキシアルキルであり、そしてXがHであるサブクラスは“セラミド”として記載される。

R^1 が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R^2 が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ であり、 R^3 が R^1 および

R^2 の双方がアルキルまたは α -オキシアルキルであるアルカノイルであり、そしてXがHであるサブクラスは“ ω -エステル化セラミド”または“アシルセラミド”として記載される。

R^1 が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R^2 が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ であり、 R^3 がアルキルまたは

α -オキシアルキルでありそしてXが糖類、特に二糖類であるサブクラスは“セレブロシド”として記載される。

R^1 が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R^2 が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ のいずれかであり、

R^3 が R^1 および R^2 の双方がアルキル或いは α -オキシアルキルであるアルカノイルであり、そしてXが糖類、特に二糖類であるサブクラスは“ ω -エステル化セレブロシド”または“アシルグリコシルスフィンゴ質”として記載される。

R^1 が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ であり、 R^2 が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ のいずれかであり、

R^3 がアルキルまたは α -オキシアルキルであり、Xが糖類、特に二糖類であるサブクラスもまた“ ω -エステル化セレブロシド”または“複合グリコシルスフィンゴ質”として記載される。

ここで用いられる用語“アルキル”は、飽和および不飽和の（すなわち一つまたはそれ以上の二重結合を含む）そして一価または二価の双方の直鎖および枝分れ鎖を構造式中の基の位置によって示すように含んでいる。一般に直鎖基が好ましい。 α -オキシアルキルとして示される基は α -オキシ脂肪酸から誘導され、 α 位置はエステルまたはアミド結合におけるカルボキシル基に隣接する炭素原子

を示す。ある種の部分は“脂肪酸残基”として記載され、この用語は-COOH基を除いた後に残る脂肪酸部分を示す。

スフィンゴイドの一般式中における好ましいサブクラスは次の通りである：

R^1 についての好ましい基は $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ である。

R^1 についての好ましい基は $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ である。

R^2 がアルカノイル以外である化合物に関しては C_{11} - C_{22} アルキルおよび α -オキシ- C_{11} - C_{22} アルキルが好ましく、そしてサブグループの C_{11} - C_{16} アルキルおよび α -オキシ- C_{11} - C_{16} アルキル、そしてまた C_{19} - C_{22} アルキルおよび α -オキシ- C_{19} - C_{22} アルキルがより好ましい。特に好ましいものは飽和 C_{19} - C_{22} アルキルおよび飽和 C_{11} - C_{16} アルキルである。

R^3 がアルカノイルである化合物については、好ましいクラスは R^3 が二価の飽和 C_{19} - C_{22} アルキル或いは二価の飽和 α -オキシ- C_{19} - C_{22} アルキル、特に前者である。さらに好ましいものは、 R^3 が二価の飽和 α -オキシ- C_{19} - C_{22} アルキルであるものである。 R^3 については、好ましい基は R^3 が一価の C_{19} - C_{22} アルキル、特に一価の不飽和 C_{19} - C_{22} アルキルそしてより好ましくは一価の不飽和 C_{19} - C_{22} アルキルであるものである。好ましい R^3 基の例はリノール酸、リノレン酸およびコリン酸の残基である。

R^4 についての好ましい基は、 C_{11} - C_{22} 飽和直鎖アルキル、特に C_{19} - C_{22} 飽和直鎖アルキル、そしてより好ましくは C_{19} - C_{22} 飽和直鎖アルキルである。

Xが糖部分である化合物については、好ましい基はグルコース、ガラクトース、フルクトース、ラクトースおよびトレハロースである。これらのうち、グルコースとガラクトースがある場合には好ましく、その他の場合にはトレハロースが好

ましい。

これらの化合物の多くのものは自然に存在しており、特に哺乳類の角質層およびその他の哺乳類の組織中に存在している。セラミドおよびセレブロシドは脳組織、神経組織およびその他の哺乳類の組織から抽出され、特に牛の脳およびヒトの神経組織から抽出される。“ガラクトセレブロシドI型”と言う用語はたとえば牛の脳から抽出された混合物を示し、そして R^3 部分の約98%は α -オキシ酸である。“ガラクトセレブロシドII型”と記載された混合物は同様に牛の脳から抽出され、 R^3 部分について約98%が非オキシ脂肪酸である主としてネルボン酸およびリグノセリン酸である点が“ガラクトセレブロシドI型”と異なっている。ネルボン酸およびリグノセリン酸はいずれも炭素原子25の脂肪酸であり、ネルボン酸は一つの二重結合を有して不飽和でありリグノセリン酸は飽和している。“セラミドIII型”と記載された混合物は牛の脳のスフィンゴミエリンに対するホスホリパーゼCの作用によって生成され、 R^3 部分は主としてステアリン酸（炭素原子18、飽和）およびネルボン酸である。“セラミドIV型”と記載された混合物はそれがステアリン酸およびネルボン酸ではなく α -オキシ酸を含有する点を除いてはセラミドIII型に類似している。これらの全ての混合物は米国ミズーリ州セントルイスのシグマ・ケミカル(Sigma Chemical)社等のような大規模な化学会社から商業的に入手でき、そして哺乳類の組織からの直接の抽出物でないものはたとえばモリソン、ダブリュ、アール(Morrison, W. R.) によるバイオケム、バイオフィジクス、アクタ(Biochem. Biophys. Acta) 176: 537 (1969) およびカーター、エイチ、イー(Carter, H. E.) 等によるジェイ、リビッド、レス(J. Lipid Res) 2: 228 (1961) 等のような文献に記載された技術によって生成することができる。

ある種の特定のスフィンゴイド化合物が特に好ましい。セラミドおよびセレブロシドの中、好ましい化合物は牛のセラミドIII 類およびIV型ならびに牛のセレブロシドIおよびII型である。 ω -エステル化セラミドおよびセレブロシドの中、好ましい化合物はN-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-エイコサフィンジェニン、N-(ω -O-リノレイル)-ドリアコンタノイル-エイ

コサフィンジェニン、グルコシル- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-エイコサフィンジェニン、グルコシル- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-ドリアコンタノイル-エイコサフィンジェニンおよびグルコシル- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-トリヒドロキシエイコサフィンジェニンである。

セレブロシドはセラミドからそして ω -エステル化セレブロシドは ω -エステル化セラミドからグルコシル化によって調製することができる。同様にセラミドはセレブロシドからそして ω -エステル化セラミドは ω -エステルおよびセレブロシドから脱グリコシル化によって調製することができる。 ω -エステル化セラミドは ω -オキシセラミドから適当なカルボン酸とのエステル化によって調製することができる。これらの各種の反応のための技術は当該分野で公知である。

脂肪酸として特徴付けられているこれらの成分については、“脂肪酸”という用語は α -オキシ脂肪酸および非オキシ脂肪酸の双方ならびに飽和および不飽和脂肪酸および直鎖および枝分れ鎖の脂肪酸を含む。直鎖の非ヒドロキシル化脂肪酸が好ましい。脂肪酸の鎖中の炭素原子は一般に25までである。例としてはパルミチン（炭素原子16、飽和）、ステアリン（炭素原子18、飽和）、リノール（炭素原子18、二重結合）、リノレン（炭素原子18、3個の二重結合）、コリン（炭素原子18、3個の二重結合、リノレン酸のトランス異性体）、アラキ（炭素原子20、飽和）、アラキドン（炭素原子20、4個の二重結合）、リグノセリン（炭素原子24、飽和）およびネルボン（炭素原子24、1個の二重結合）酸が挙げられる。炭素原子12-20の酸が好ましい。

好ましい必須脂肪酸はコリン酸およびリノール酸であり、リノール酸が最も好ましい。非必須または混合脂肪酸はその他の全ての脂肪酸である。これらの中、パルミチン酸とステアリン酸が好ましくパルミチン酸が最も好ましい。脂肪酸のエステルはアルキル部分の炭素原子が一般に5以下である低級アルキルエステルである。好ましいエステルはトリグリセリド等のようなグリセリドである。脂肪酸および脂肪酸エステルとしては植物油を用いることができる。例としてはコーン油（リノール、オレイン、パルミチンおよびステアリン酸）、サフラワ

一油（主としてリノール酸）、ヒマワリ油（主としてリノール酸とオレイン酸との混合トリグリセリド）、大豆油（主としてリノール酸およびリノレン酸）、およびピーナッツオイル（主としてリノール酸およびリノレン酸）が挙げられる。

本発明の脂質組合せ体の好ましい効果はそれらが急性の障害を受けてから4時間後に角質層のバリア機能を正常化または促進できるようにして、バリアの修復が最初には遅らされていても、すなわち最初には脂質の投与によって擾乱されたり、悪化されたりしてもその修復が正常化ないしは改善されることを示す点にある。本発明による好ましい脂質組合せ体は急激な障害を受けてから4時間後における角質層のバリアの修復を著しく促進するようなものである。本発明の全ての組成物の中、これらの混合物が皮膚の障害に対する最も効果的な治療剤である。

本発明による外用調合物における全脂質含有分は厳密なものではなく溶解度の上限にまで至る広い範囲で変化する。一般に全脂質含有分は0.1ないし60重量%の範囲である。好ましい範囲は1ないし20重量%である。

本発明の脂質組合せ体を含む外用調合物は皮膚および/または粘膜に対する有用な効果のために施される。調合物は表皮に対して薬剤を塗布する際に用いられる種々の賦形剤を含む薬理的に許容される担体中に分散または溶解される。これらの賦形剤は関連技術分野において周知である。調合物は種々の形態をとることができる。それらの例はローション、溶液、ゲル、クリーム、軟化クリーム、軟膏およびスプレーである。多くの用途について調合物中に種々の不活性剤を混入させて作用域全体の調合物の均一な位相を促進することが好ましい。これらの不活性剤の例としては界面活性剤、軟化剤、湿潤剤、乳剤あるいはほう射薬があげられる。

“治療的に有効な量”とは反復して何回も治療する際に症状の実質的な緩和を生じようとする任意の量を示す。任意の所定の場合における最適な量は関連技術分野の当業者にとって容易に明らかであり、もしくは通常の実験によって求めることができる。

0.1ないし約10%である。最も適当な濃度は臨床的な指示によるものであり、そして当業者には明らかであろう。

本発明の脂質組合せ体を用いる調合物は表皮バリアの破壊ないしは機能の低下を生じる皮膚および粘膜の疾患および疾病を良好に治療および予防する。この結果、これらの調合物は以下の任意の状態に対して効果的に施用することができる。

- (1) 妊娠第33週以内の未熟児。
- (2) アトピー性および脂漏性皮膚炎およびその他の遺伝素因による皮膚炎。
- (3) 環境的または職業的傷害によって生じる湿疹性皮膚炎、特にアレルギー性および刺激性との接触、クラゲ刺傷、光アレルギー性、光毒性および植物光線性の皮膚炎、放射および阻血性の皮膚炎。
- (4) 化学的および熱的火傷を含む皮膚外傷による潰瘍および爛れ、および静脈、動脈の塞栓病を含む血管の損傷あるいは阻血によるまたは糖尿病性の潰瘍および爛れ。
- (5) 魚鱗病。
- (6) 表皮水疱瘡。
- (7) 乾癬その他の丘疹鱗状疾患。
- (8) 内因的老化および/または皮膚口射病の皮膚変化。
- (9) 機械的摩擦による水疱。
- (10) コルチコステロイド薬物についての反動および予防。
- (11) 皮膚刺激を生じおよび/または表皮バリアを破壊するその他の公知のまたは有効な治療剤用の基剤。
- (12) 職業的ないし環境的に誘発されあるいは遺伝的素因による皮膚疾病を防止するために表皮バリアを強化する必要性。

これらの調合物を投与する最適な方法および頻度は当業者にとって明らかであり、または通常の実験によって決定することができる。ほとんどの場合において、患部領域または望ましい作用を得ようとする領域に薄い層を局部的に適用することによって効果的な結果が得られる。適応しようとする状態、その段階あるいは程度および施用が治療ないしは予防のいずれのために行われるかによって2日な

本発明の調合物はまた他の治療剤を施すための基剤としても作用し、このように用いられる時にはかかる治療剤に対する臨床的応答を改善する。これらのその他の治療剤の例としては：

- (1) 消炎剤、例としてコルチコステロイド、コルチシン、スルファサラジンおよびスルファン；
- (2) 抗生物質、例としてキノロン、マクロリド、ペニシリン、セファロsporin、スルホンアミドおよびテトラサイクリン。
- (3) 抗ウィルス剤、例としてアシクロバ、イドクスリジン、ジトブジン、ddI、ビダラビンおよびトリフルリジン；
- (4) 抗真菌剤、例としてケトコナゾール、エナゾール、グリセオフルビン、シクロプリックスおよびナフチジン；
- (5) 抗ヒスタミン剤、例：デフェンヒドラミン、アステミゾール、ヒドロキシジン、ドクセピン、アミトリプチリン、シプロヘクブジンおよびナトリウムクロムリン；
- (6) 止痒剤、例としてカンフェール、メントール、フェノール、ベンゾカイン、ベンジルアルコール、サリシル酸、ジシクロリンおよびプラモキシニン；
- (7) 抗悪性腫瘍剤、例としてメトトリクセート、ピリトリキシム、シスプラチン、5-フルオウラシル、プレオマイシン、カームスチン、オキシ尿素、アザチオプリン、および窒素マスターゼ。
- (8) カルボン酸同族体、例として1-モノラウリル酸、アゼライン酸およびドデカンジオン酸。
- (9) 天然および合成のビタミン類および同族体、例としてビタミンD、カルシトリオール、1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、レチニルバルミテート、レチニルアスコルベート、イソトレチノイン、エトレチネート、およびレチノイン酸ならびに
- (10) アルテミシニン同族体、例としてアルテスネート、アルテエーテル、アルテメーテル、ジヒドロアルテミシニンおよびアルテレニン酸がある。

これらの非脂質治療成分の濃度は広範に変えられる。典型的な範囲は約0.1

いし3日に1回の施用から毎日4回ないしはそれ以上の施用に到る施用頻度によって効果的な結果が得られる。

本発明は例えば人、家庭のペット、家畜およびその他の農場の動物などを含めた哺乳類の皮膚の治療に一般的に適用することができる。

以下の例は例示のために示される。それらは本発明を何等限定もしくは制限する意図のものではない。

以下の実施例および表中において用いられている略号は次の通りである。

AC : N-(ω-オ-リノレイル)-ドトリアコンタノイル-エイコサスフィンジェニン、リノール酸でω-エステル化され、アミド結合において炭素原子30の脂部分を有するスフィンゴシン-基質のアシルセラミド。

Cer : 牛のセラミド

CH : コレステロール

LA : リノール酸

PA : パルミチン酸

SA : ステアリン酸

GC : ガラクトセレブロシド1、グリコシル部分にラクトースを有するグリコフィンゴ脂質

T : グリコシル部分にトレハロースを有するグリコフィンゴ脂質

Pe1 : ワセリン

gly : グリセリン

実施例1

本例では本発明による調合物並びに本発明の範囲外の調合物による処置に引き続く皮膚導電率の測定について報告する。皮膚導電率は角質層の含水分の尺度であり、そして平均導電率が高いほど皮膚の含水分が高くそして保湿剤はより効果的である。

供試調合物は脂質を選択されたモル比でプロピレングリコールおよびエタノー

特表平7-507326 (7)

表A
平均導電率—
保湿性の尺度として

ルの7:3の体積/体積比の混合物からなる賦形剤と組合せることにより調合された。調合物中の脂質の濃度は1.2重量パーセントであった。試験においては、簡易的に利用可能な二種の生成物が比較のために含まれていた。これらはLachHydrin (登録商標) VおよびAvon ANEW (登録商標) であった。

試験手順は次の通りであった。二つのパネルにおける各6人ずつの18-55才の12人の女性の前腕部を毎日アイボリせっけんで洗浄することによりより一週間前処理した。この前処理に続いて各前腕部の掌側の三つの場所に調合物を施用した。調合物の施用前に皮膚導電率を測定して基準ラインを形成しそして調合物の施用4時間後に同様にして測定した。測定はSKICON (登録商標) 200NTプローブを用いて行った。平均値を表Aに示す。これらの結果によればこれらのすべての調合物が効果的な保湿剤として機能することが示され、ワセリンおよびグリセリンを含む調合物から最も大きな利点が認められた。

施用組成物
(モル比)

平均導電率
(ジューメンス)

パネル1:	
なし (供試調合物による施用前に行われた測定)	-1.9
LachHydrin (登録商標) V	237.7
Avon ANEW (登録商標)	624.4
賦形剤+下記に示す添加物 (賦形剤はプロピレングリコール/エタノール 7:3、添加物の合計は調合物の2-3重量%) :	
CH/AC/SA (2:1:1)	69.6
CH/GC/LA/PA (1:1:1:3)	89.9
CH/GC/AC/SA (2:1:1:3)	95.4
CH/AC (3:1)	111.4

パネル2:	
なし (供試調合物による施用前に行われた測定)	4.7
アーデンセラミッドドロップレット (Arden Ceramide Droplets)	57.7
賦形剤+下記に示す添加物 (賦形剤はプロピレングリコール/エタノール 7:3、添加物の合計は調合物の2-3重量%) :	
CH/AC (2:1)	126.9
CH/Cer/LA/PA (3:1:1:1)	122.4
CH/AC/PA (4:1:2.5)	130.4
50%CH/AC (2:1)	383.2
25%pet, 25%gly	

実施例2

本発明調合物の破壊された表皮のバリア機能の修復能を以下のように試験した。8ないし12週齢の無毛マウスを船帆に無水アセトンで反復擦布することによって処置し、皮膚バリアを衰質させた。次いで限界水分分析器 (ペンシルバニア州、ウォーリントン、ミーコ(Mecco社) を用いて経表皮水分損失 (TEWL) 率を測定した。TEWL率が $2.0 \text{ g/m}^2/\text{h}$ を越えた時にただちに供試調合物をバリアの衰質した領域に塗布し、各調合物は5'領域に塗布した。調合物はプロピレングリコールとエタノールとの7:3の体積/体積比の混合物中に溶解した脂質または脂質の組合せ体、または賦形剤のみからなっていた。各供試調合物を10-12匹のマウスに施した。供試調合物の施用後、45分、4時間および8時間後にTEWLの測定をさらに行った。これらの測定の結果を供試調合物の施用直前に得られた値と比較してバリアの修復度を求めた。結果を下掲表Bに示すが、ここでTEWLは供試調合物の塗布前の値の100分比として示す。各脂質または脂質組合せ体についての修復の度合いを賦形剤のみについて得られた値と比較することによりどのような作用か脂質または脂質組合せ体の含有に起因しているかを決定することができる。

表中、第2、3および5欄に記載された値は各供試調合物の塗布後、45分、1時間および8時間後におけるそれぞれのTEWLを表す。これらの値は供試調合物の塗布直前におけるTEWLの100分比として示されている。従って、100以下の百分比はバリア機能の修復を示すが、脂質(類)に起因する修復は100分比か賦形剤のみについて得られた値以下になるときにのみ見られる。100以上の100分比はバリア機能の修復よりはむしろ一層の悪化を示し、この一層の悪化は供試調合物に起因するものである。表中には示されていないが、本発明の範囲内の調合物の使用は塗布後30-36時間後では0%TEWLまたは角質層の完全な修復を生じた。

表Bは多くの調合物が保湿剤として有効に作用するが、二、三のわずかな選択されたものがバリア機能修復用の効果的な薬剤としても作用することを示す。たとえばこの表によればワセリンが単独では4時間でTEWLを50・1%に低下

させるが、ペテロラタムとコレステロール、セラミド、リノレイン酸およびバルミチン酸の3:1:1:1の組合せ体との組み合わせはTEWLの100分比を更に41.6%まで低下させることが示される。さらに別の例として、NEUTROGENA (登録商標) ノルウェーハンドクリーム(Norwegian Hand Cream) はTEWLを30.70%まで低下させるが、このクリームをコレステロールおよびアシルセラミドの1:1の組合せ体と組み合わせると更にTEWLが18.3%に低下する。その他の有利に作用する組合せ体はこの表から明らかである。

特表平7-507326 (8)

表B

バリア機能の修復

0時間における経表皮水分損失(最大値)の100分比として表した種々の時間間隔での経表皮水分損失(最大値)

施用組成物 0.75時間に 4時間における P値(ND: 8時間における
(活性成分 おけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間におけ (0時間におけ NS:顕著 (0時間におけ
るTEWLの%)るTEWLの%)でない)るTEWLの%)

試験系列1:

賦形剤のみ 87.0 67.5 ND 44.6
(プロピレン
グリコール/
エタノール,
7:3)

賦形剤+

(添加物2-3

重量%):

Cer	-	113.8	0.001	-
AC	-	93.5	0.01	-
CH	-	69.5	NS	-
PA	-	67.3	NS	-
SA	-	69.1	NS	-
pet	49.2	50.1	0.01	-
gly	88.3	53.1	0.1	29.1
T	-	58.0	0.1	-
CH/Cer(1:1)	-	91.7	0.01	-
CH/LA(1:1)	-	88.0	0.01	-

CH/Cer(1:1:1)	-	66.0	NS	-
CH/Cer/PA(1:1:1)	-	66.8	NS	-
CH/Cer/SA(1:1:1)	-	67.4	NS	-

試験系列2:

賦形剤のみ - 66.6 ND -
(プロピレン
グリコール/
エタノール,
7:3)

賦形剤+

(添加物2-3

重量%):

表Bバリア機能の修復 --- 続き

施用組成物 0.75時間に 4時間における P値(ND: 8時間における
(活性成分 おけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間におけ (0時間におけ NS:顕著 (0時間におけ
るTEWLの%)るTEWLの%)でない)るTEWLの%)

CH/AC(0.25:1)	-	50.2	0.01	-
CH/AC(0.67:1)	-	23.6	0.0005	-
CH/AC(1.33:1)	-	26.9	0.001	-
CH/AC(1.5:1)	-	18.4	0.0001	-
CH/AC(2:1)	102.3	17.4	0.0001	11.0
CH/AC(2.5:1)	-	24.5	0.0005	-
CH/AC(3:1)	-	22.1	0.0001	-
CH/AC(3.5:1)	-	20.3	0.0001	-
CH/AC(4.6:1)	-	47.0	0.01	-
75%CH/AC(2:1)	43.1	21.0	0.0001	10.1
25% pet	-	-	-	-
75%CH/AC(2:1)	82.4	16.8	0.0001	8.0
25% gly	-	-	-	-
50%CH/AC(2:1)	40.2	17.9	0.0001	7.0
25% pet	-	-	-	-
25% gly	-	-	-	-
75%CH/AC(4:1)	47.6	33.9	0.001	22.3
25% pet	-	-	-	-
75%CH/AC(4:1)	109.6	37.3	0.001	17.5
25% gly	-	-	-	-
CH/AC/PA(3:1:1)	-	26.9	0.001	-
CH/AC/PA(4:1:2.5)	-	26.8	0.001	-
CH/AC/SA(2:1:2)	-	28.7	0.001	-

CH/AC/SA(2:1:3)	94.7	17.6	0.0001	5.8
CH/AC/SA(2:1:4)	-	28.1	0.001	-
50%CH/AC/SA(2:1:3)	30.6	13.9	0.00005	6.7
25% pet	-	-	-	-
25% gly	-	-	-	-
CH/GC/LA/SA (1:1:1:1)	-	77.3	NS	-

特表平7-507326 (9)

表B バリア機能の修復 -----続き

施用組成物 0.75時間に 4時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 おけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間におけ (0時間におけ NS: 顕著 (0時間におけ
るTEWLの%) るTEWLの%) でない) るTEWLの%)

CH/GC/LA/SA 117.4 23.8 0.0005 15.2
(2:1:1:1)

試験系列3:

賦形剤のみ - 67.5 ND -
(プロピレン
グリコール/
エタノール,
7:3)

賦形剤+

(添加物2-3

重量%):

CH/Cer/LA/PA - 60.7 NS -

(1:1:1:1)

CH/Cer/LA/PA - 37.4 0.001 -

(2:1:1:1)

75%CH/Cer/LA/PA - 41.6 0.05 -

(3:1:1:1)

25% pet (vs pet)

CH/Cer/LA/PA - 28.0 0.001 -

(3:1:1:1)

CH/Cer/LA/PA - 49.5 0.01 -

表B バリア機能の修復 -----続き

施用組成物 0.75時間に 4時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 おけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間におけ (0時間におけ NS: 顕著 (0時間におけ
るTEWLの%) るTEWLの%) でない) るTEWLの%)

CH/GC/LA/SA - 50.2 0.01 -

(1:1:1:2)

CH/Cer/LA/SA - 34.8 0.001 -

(1:1:1:3)

75%CH/Cer/LA/PA 51.7 41.6 0.01 -

(3:1:1:1)

25% pet

CH/Cer/LA/PA - 36.6 0.001 -

(2:2:1:1)

試験系列4:

賦形剤のみ - 66.6 ND -

(プロピレン

グリコール/
エタノール,
7:3)

Avon ANEW

(登録商標名) - 71.9 NS -

LacHydrin V

(登録商標名) - 63.8 NS -

アードンセラミド

ドロブレット - 52.9 0.1 -

LACTICARE

(登録商標名) - 50.2 0.01 -

(4:1:1:1)

CH/Cer/LA/PA - 56.5 0.1 -

(5:1:1:1)

CH/Cer/LA/PA - 61.5 NS -

(5.5:1:1:1)

CH/Cer/LA/PA - 58.6 0.1 -

(1:1:1:1.5)

CH/Cer/LA/PA - 46.0 0.01 -

(1:1:1:2)

CH/Cer/LA/PA - 32.0 0.001 -

(1:1:1:3)

CH/Cer/LA/PA - 56.0 0.1 -

(1:1:1:3.5)

CH/Cer/LA/PA - 69.7 NS -

(1:1:1:4)

賦形剤+

(添加物2-3

重量%):

CH/Cer/AC/LA/PA - 30.7 0.001 -

(3:1:0.5:1:1)

CH/Cer/AC/LA/PA - 32.9 0.001 -

(4:1:0.5:1:2)

CH/Cer/AC/LA/PA - 32.8 0.001 -

(4.5:0.5:1:0.5:1.5)

CH/Cer/AC/LA/PA - 46.7 0.01 -

(4:1:0.5:2:1)

試験系列5:

賦形剤のみ

(NEUTROGENA

(登録商標)

ハンドクリーム) - 37.0 ND 20.9

表B バリア機能の検証

適用組成物 0.75時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 おけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間における) NS: 顕著 (0時間におけ
るTEWLの%) (0時間におけるTEWLの%) でない) (0時間におけるTEWLの%)

賦形剤+				
(添加物2-3				
重量%) :				
CH/AC(1:1)	-	18.6	0.0001	9.2
CH/AC(2:1)	-	24.6	0.001	7.0
CH/AC/PA(4:1:2.5)	-	23.5	0.001	8.5
CH/AC/PA(3:1:1)	-	28.9	0.02	21.2
CH/AC/PA/Cer/La				
(4:0.5:2:1:1)	-	26.0	0.001	14.3

試験系列6:

賦形剤のみ			
(NEUTROGENA			
(登録商標)	-	30.2	ND
ハンドクリーム)			

賦形剤+

(添加物2-3			
重量%) :			
CH/Cer/PA(2:1:1)	-	23.2	0.05
CH/Cer/LA/PA			
(2:1:1)	-	22.0	0.05
CH/Cer/LA/SA	-	19.2	0.001
(1:1:1:3)			

試験系列7:

賦形剤のみ	-	20.8	ND	23.4
(NEUTROGENA				
(登録商標)				
ハンドクリーム)				
賦形剤+				
(添加物2-3				
重量%) :				
CH/GC/LA/PA	-	11.2	0.01	9.8
(1:1:1:3)				
CH/GC/LA/PA	-	23.9	NS	13.7
(1:3:1:1)				

表C
統計的有意性
表Bからのデータの集約

組成物	4時間でのTEWL (0時間での TEWLの%)	賦形剤に対する P値
CH/AC(1.5:1)	18.4	<0.01
CH/AC(2.5:1)	24.5	<0.01
CH/AC(3.5:1)	20.3	<0.01
CH/AC(2:1.5)	26.9	<0.001
CH/AC(2:3)	23.6	<0.01
CH/AC(2:1)	17.4	<0.2
75% CH/AC(2:1). 25% pet	21.0	<0.01
75% CH/AC(2:1). 25% gly	16.8	NS
50% CH/AC(2:1). 25% pet. 25% gly	17.9	<0.2
CH/AC/SA(2:1:3)	17.6	<0.2
50% CH/AC/SA(2:1:3) 25% pet. 25% gly	13.9	ND
CH/AC/SA(2:1:2)	28.7	<0.0001
CH/AC/SA(2:1:4)	28.1	<0.0001
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	23.8	<0.001
CH/GC/LA/SA(1:1:1:1)	77.3	<0.0001
CH/GC/LA/SA(2:1:1:2)	39.6	<0.0001
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	29.5	<0.0001
50% CH/GC/AC/SA (2:1:1:3). 25% pet. 25% gly	17.7	<0.2
エリザベス アーデン セラミド	52.9	<0.0001

ドロブレット

LACHYDRIN (商標登録名) 5%	63.8	<0.0001
ローション		
Avon ANEW ローション (登録商標名)	71.9	<0.0001
LACTICARE (登録商標名)	50.2	<0.0001
ローション		
ワセリン	50.1	<0.0001

表C
統計的有意-
表Bからのデータの集約

組成物	4時間でのTEWL (0時間での TEWLの%)	賦形剤に対する P値
NEUTROGENA (登録商標名)	37.0	< 0.0001
ハンドクリーム		
グリセリン	53.1	< 0.1

表D
比較統計的有意

組成物	4時間でのTEWL (0時間での TEWLの%)	賦形剤に対する P値
50% CH/AC/SA(2:1:3)	13.9	ND
25% pet. 25% gly		
CH/AC(2:1)	17.4	< 0.2
CH/Cer/LA/PA(3:1:1:1)	28.0	< 0.0001
CH/AC/PA(3:1:1)	26.9	< 0.0001
CH/AC/PA(4:1:2.5)	26.8	< 0.001
75% CH/AC(2:1). 25% gly	16.8	ND
75% CH/AC(2:1). 25% pet	21.0	≤ 0.2
50% CH/AC(2:1)	17.8	NS
25% pet. 25% gly		
CH/AC(2:1)	17.4	NS
50% CH/GL/AC/SA	17.7	ND
(2:1:1:3). 25% gly.		
25% pet		
CH/GC/AC/SA(2:1:1:3)	29.5	< 0.001
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	23.8	< 0.02

本明細書中におけるその他の実施例は本発明の範囲内の調合物の保湿度を示す。

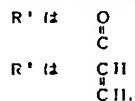
実施例3

以下に列記する脂質相成分をまず70℃に加熱してそれらを液状にしたいでこの液化した脂質相を以下に列記する水性相と組合せ、同様にして加熱し、そして二相をラウリル硫酸ナトリウム乳化剤と混合することによって外用調合物Aを調製した。これによりローションの形態としての乳液が生成された。

脂質相中におけるアシルセラミドに対するコレステロールのモル比は4:1であった。

脂質相	重量パーセント
コレステロール	7.72
アシルセラミド*	4.28
水性相	
ラウリル硫酸ナトリウム30%溶液	7.00
グリセロール	2.00
イミダゾリジニル 尿素	0.30
メチルパラベン	0.20
プロピルパラベン	0.05
蒸留水	残部

* 本実施例において用いられる“アシルセラミド”という用語はセラミド-誘導の化合物について前記の一般式を有するものであり、ここで



R^1 は $R^2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - R^1$ であり、
式中、 R^2 は炭素原子鎖長29の二価の飽和アルキル鎖であり、
 R^1 はリノレン酸残基であり、そして
 X はHである。

実施例4

調合物Aと同様にして外用調合物Bを調製し再度クリーム状の乳液を生成した。脂質相中におけるコレステロール対ガラクトセプロシドI対リノレン酸のモル比は3:1:1であった。

脂質相	重量パーセント
コレステロール	17.37
ガラクトセプロシドI	11.09
リノレン酸	4.20
水性相	
ラウリル硫酸ナトリウム	7.00
グリセロール	3.00
イミダゾリジニル 尿素	0.30
メチルパラベン	0.20
プロピルパラベン	0.05
蒸留水	残部

実施例5

日常の業務に頻繁な手袋の交換や手洗いが含まれ、そして全員が非炎症性でざらざらした断続的な手の掻痒にかかっている皆5人の保健ケアワーカーは結果として常時の保湿ローションによる極めて僅かな発赤およびアクアホール (Aqua-phor) 等のような被覆グリースによる部分的な発赤しか得られていなかった。各

国際調査報告		
International Application No. PCT/US 93/05798		
C.I.P.M. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Reference to documents, in full, or in part, or by abstract, or by other means	Relevance to the invention
Y	J. INVEST. DERMATOL. vol. 90, no. 3, 1988 pages 259 - 262 V. ABRAHAM 'Fusion patterns of liposomes formed from stratum corneum lipids.' see the whole document	1-20
Y	BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA vol. 939, no. 2, 1988 pages 403 - 408 V. ABRAHAM 'Effect of epidermal acylglycerolceramides and acylceramides on the morphology of liposomes prepared from stratum corneum lipids.' see the whole document	1-20
Y	WO.A.86 00015 (PENTAPHARM A.G.) 3 January 1986 see page 1 - page 2, line 15; claim 5	1-20
Y	EP.A.0 097 059 (UNILEVER NV) 28 December 1983 see page 1-3 see page 17-23 see page 29-36; claims	1-20
Y	EP.A.0 278 505 (ESTEE LAUDER INC.) 17 August 1988 see the whole document	1-20

Form PCT/US 93/05798 (continued from sheet 12) (1993)

国際調査報告			
International Application No. PCT/US 93/05798			
Patent document used to search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
WO-A-9001323	22-02-90	AU-A- 4216089	05-03-90
ES-A-2013792		NONE	
EP-A-0556957	25-08-93	AU-A- 3201593 CA-A- 2087691	12-08-93 24-07-93
GB-A-2178312	11-02-87	JP-A- 62029508 DE-A- 3624389 FR-A- 2585568 GB-A, 8 2213723 US-A- 5053229	07-02-87 12-02-87 06-02-87 23-08-89 01-10-91
WO-A-8600015	03-01-86	CH-A- 658785 EP-A- 0185688	15-12-86 02-07-86
EP-A-0097059	28-12-83	AU-B- 546872 AU-A- 1575783 CA-A- 1257252 GB-A, 8 2126892 JP-B- 1045442 JP-C- 1579887 JP-A- 59007118 US-A- 4950688 US-A- 5202357	26-09-85 22-12-83 11-07-89 04-04-84 03-10-89 13-09-90 14-01-84 21-08-90 13-04-93
EP-A-0278505	17-08-88	DE-A- 3871974 JP-A- 63270617	23-07-92 08-11-88

Form PCT/US 93/05798 (continued from sheet 12) (1993)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶ 識別記号 庁内整理番号
A 6 1 K 31/20 9454 -4C
31/23 9454 -4C
31/575 A D A 9454 -4C

(31) 優先権主張番号 9 5 3, 6 0 3
(32) 優先日 1992年9月29日
(33) 優先権主張国 米国 (US)

F I

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, H U, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN

(72) 発明者 フェインゴールド、ケニス アール。
アメリカ合衆国 94901 カリフォルニア
州 サンラファエル フォーブス アベニ
ユ 214

(72) 発明者 ソーンフェルド、カール アール。
アメリカ合衆国 97914 オレゴン州 オ
ンタリオ ノース ウェスト セカンド
アベニュー 1054